

社団法人日本感染症学会提言 2010-01-25

～新規薬剤を含めた抗インフルエンザ薬の使用適応について～

日本感染症学会の新型インフルエンザ対策委員会・診療ガイドラインワーキンググループはこれまで、新型インフルエンザの流行・蔓延に対して幾つかの提言を行って参りました。「新型インフルエンザ診療ガイドライン(第1版), 2009年9月15日」¹⁾で、「原則として、すべての病院と診療所がインフルエンザ患者の診療にあたるのが新型インフルエンザ対策の要諦であり、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与により、重症化を防ぎ入院や死亡を減らすことが最大の目標となる」旨を提言し、更に「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について第2版, 2009年9月15日」²⁾において「わが国での新型インフルエンザ感染による被害が少ないのは、患者の早期受診と早期治療開始によるものと考えられ、今後の蔓延期においても可能な限り全例に対する発病早期からの抗インフルエンザ薬による治療開始が最も重要である」とも提言して、抗インフルエンザ薬の重要性を強調いたしました。また、「オセルタミビル(タミフル[®])やザナミビル(リレンザ[®])に続く新規治療薬の開発促進と早期承認が望まれる」との強い要望も出しております。

新型インフルエンザの第一波の蔓延期に入った現在、オセルタミビル、ザナミビルに続く新規の抗インフルエンザ薬であるペラミビル(ラピアクタ)が間もなく発売される見込みとなっています。CS-8958(ラニナミビル)も引き続いて承認される見込みですし、また、これら4種類のノイラミニダーゼ阻害薬とは異なる作用機序をもつT-705(ファビピラビル、RNAポリメラーゼ阻害薬)の開発も最終段階に入っています。抗インフルエンザ薬使用の選択肢が増えようとしているこのような状況を受けて本委員会は、インフルエンザ患者のリスクに応じた抗インフルエンザ薬の適正な使用が行われることを考える指針を以下のように提言いたします。なお、新規の薬剤に関して得られている情報は極めて限定的であり、今後、種々の新たな情報・成績が多数発表・報告されるので指針の修正・変更は不可避です。したがって、本提言では新規薬剤の内、間もなく発売される見込みであるペラミビルの臨床適応についての記述が中心になることを最初にお断り申し上げますが、そのペラミビルにおいても当初の供給量は多くを見込めないことから使用適応は当面、限定的なものにならざるを得ません。しかしながら近い将来においてその使用適応は修正・変更される可能性が高いことをも付け加えたいと思います。

I. 基本的な考え方

今回の新型インフルエンザでは、基礎疾患等のリスクの有無に関わらず、健康人であっても重症化する例がみられます。一方、新型インフルエンザに対するワクチンの接種

においては、厚生労働省がハイリスクとなる基礎疾患を有するためにインフルエンザ症状あるいは基礎疾患・合併症が重症化する恐れの高い疾患群を優先対象としており⁴⁾、現時点ではこの分類が妥当なものと考えます。しかしながら、治療と予防とは分けて考えるべきです。インフルエンザの治療は外来治療が基本であり、大部分の例は外来治療で軽快いたしますが、前述のようにさしたる基礎疾患のない健康人が重症化して中には死亡に至る例もある現在、治療の場の選択や治療様式の判断においては基礎疾患の有無やその程度に関わらず患者の重症度そのものが重視されるべきです。点滴静注薬を含めたさまざまな治療薬が揃おうとしている現在、本委員会は抗インフルエンザ薬の適応と使い分けを下記のように提案いたします。

II. 重症度の観点からみたインフルエンザ患者の分類

A 群. 入院管理が必要とされる患者

A-1 群：重症で生命の危険がある患者。たとえば、昇圧薬投与や人工呼吸管理等の全身管理が必要な例、肺炎・気道感染による呼吸状態の悪化例、心不全併発例、精神神経症状や意識障害を含むその他の重大な臓器障害例、経口摂取困難や下痢などによる著しい脱水で全身管理が必要な例、などがこれに当たる。

【参考】

日本呼吸器学会では、市中肺炎の重症度および入院について以下の基準³⁾を示している。

使用する指標		合致する指標数	推奨される方針
1	男性70歳以上、女性75歳以上	0項目	外来治療
2	BUN 21mg/dL以上または脱水あり	1～2項目	外来または入院治療
3	SpO ₂ 90%以下 (PaO ₂ 60Torr以下)	3項目	入院治療
4	意識障害	4～5項目	ICU入院
5	収縮期血圧90mmHg以下		

※ ただし意識障害があれば1項目でもICU入院とする。

A-2 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断される患者。A-1 群には該当しないが医師の判断により入院が必要と考えられる患者、合併症等により重症化するおそれのある患者、などがこれに当たる。

B 群. 外来治療が相当と判断される患者：上記A 群のいずれにも該当しないインフルエンザ患者。

III. 抗インフルエンザ薬について

表1. 抗インフルエンザ薬の一覧

製品名	投与経路	用法・用量 (成人)	用法・用量 (小児)
タミフル®	経口	75mg 1日2回 (5日間)	1回2mg/kg (ドライシロップ剤として66.7mg/kg) を1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mg とする。
リレンザ®	吸入	1回10mg (5mg ブリスターを2ブリスター) を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。	
ラピアクタ	点滴静注	通常、成人にはペラミビルとして300 mg を15分以上かけて単回点滴静注する。合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600 mg を15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。	確立していない。 (現在、臨床試験成績を最終解析中、なお小児の投与量は10mg/kg)
ラニナミビル (CS-8958)	吸入	40mg を単回吸入投与する。(現在申請準備中)	
ファビピラビル (T-705)	経口	現在、臨床試験で確認中。	確立していない。

新規抗インフルエンザ薬について (一部再掲)

1) ラピアクタ (ペラミビル) ⁵⁻¹⁹⁾

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

剤型：静脈内投与製剤 (点滴静注で用いる)

用法・用量：通常、成人にはペラミビルとして300mg を15分以上かけて単回点滴静注する。合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600 mg を15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与できる。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

臨床効果：季節性のインフルエンザ感染症に対するプラセボとの二重盲検比較試験でインフルエンザ罹病期間においてプラセボに対する優越性が確認され、オセルタミビルとの二重盲検比較試験でインフルエンザ罹病期間における非劣性が確認されている。

重症例に対する臨床効果：これまで42例のハイリスク症例に対する反復投与の成績が得られているが、重症例におけるエビデンスは確立されていない。

豚由来新型 H1N1 インフルエンザウイルスに対する活性：*in vitro* ではオセルタミビルやザナミビルより強い抗ウイルス活性が確認されている⁹⁾。

小児への安全性：低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（臨床試験成績を最終解析中、なお小児の投与量は10mg/kg）。これらの患者への使用にあたっては、本剤の必要性を検討し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

妊婦への安全性：妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

以下の薬剤に関する情報は現時点では少ないが、次のようなことが知られている。

2) ラニナミビル (CS-8958)²⁰⁻³⁶⁾

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

剤型：吸入粉末剤

用法・用量：成人及び小児には、40mg を単回吸入投与する（現在申請準備中）。

臨床効果：季節性のインフルエンザ感染症に対するオセルタミビルとの二重盲検比較試験で非劣性が確認され、特にウイルス消失率はオセルタミビルより有意に優れている。

豚由来新型 H1N1 インフルエンザウイルスに対する活性：*in vivo* マウス感染試験でオセルタミビル、ザナミビルより強い抗ウイルス効果が確認されている²⁰⁾。

小児への有用性：季節性のインフルエンザ感染症に対するオセルタミビルとの二重盲検比較試験で優越性が確認されている。

3) ファビピラビル (T-705)^{20, 37-45)}

作用機序：RNA ポリメラーゼ阻害薬

剤型：経口投与製剤

用法・用量：現在、臨床試験において確認中である。

豚由来新型 H1N1 インフルエンザウイルスに対する活性：*in vitro* で季節性インフルエンザに対する効果と同等の強い抗ウイルス活性が確認されており、*in vivo* マウス感染試験ではオセルタミビルやザナミビルと同等以上の強い抗ウイルス効果が確認されている²⁰⁾。

IV. 抗インフルエンザ薬の使用指針

以下は成人患者に対する使用指針であり、小児患者への投与に関しては各薬剤の使用指針に従って適宜減量する。なお、来シーズン以降に実用化される見込みの CS-8958 と T-705 については、今後然るべき時に追加記載する予定である。また、ペラミビル（ラピアクタ）は世界に先駆けて本邦で間もなく発売される見込みであるが、今冬における製剤の供給は多くを見込めない状況にあるので、今冬のペラミビル使用に関しては一部限定的な使用指針として述べており、先の2剤と同様に今後、追加・修正を予定してい

る。

A 群. 入院管理が必要とされる患者

A-1 群：重症で生命の危険がある患者

オセルタミビル (タミフル[®])

ペラミビル (ラピアクタ)

ザナミビル (リレンザ[®])

重症例での治療経験がもっとも多いオセルタミビルの使用を第一に考慮するが、経口投与が困難な場合や確実な投与が求められる場合、また、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する。その際、1日1回600mgを投与し、重症度に応じて反復投与を考慮するが、副作用の発現等に十分留意しながら投与することが必要である [3日間以上反復投与した経験は限られている]。なお、吸入投与が可能な例ではザナミビルの投与も考慮する。

【参考】

ペラミビルに関して、米国では現在、第Ⅲ相試験に着手したばかりであり、正式な承認申請がなされていない状況にあることから、FDAは重症例への緊急使用 (成人では1回600mgを30分以上で点滴静注し、患者状態に応じて5～10日間投与する)を許可した^{46,47)}が、米国での使用経験はまだ少ない。なお、米国におけるペラミビルのこの用法・用量・投与期間は、本邦で承認される用法・用量・投与期間とは異なっている。

A-2 群：生命に危険は迫っていないが入院管理が必要と判断される患者。

オセルタミビル (タミフル[®])

ペラミビル (ラピアクタ)

ザナミビル (リレンザ[®])

基本的にオセルタミビルの使用を考慮するが、経静脈補液を行う場合、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用を考慮する (300mgあるいは600mgの単回投与が基本であるが、重症度に応じて600mgの反復投与を考慮してもよい)。なお、吸入投与が可能な例ではザナミビルの投与も考慮する。また、前述したように、ペラミビルの増量例や反復投与例における安全性は慎重に観察すべきである。

B 群. 外来治療が相当と判断される患者。

オセルタミビル (タミフル[®])

ザナミビル (リレンザ[®])

ペラミビル (ラピアクタ)

基本的にオセルタミビルあるいはザナミビルの使用を考慮する。服薬コンプライアンスが憂慮される場合や、その他の事情により静注治療が適当であると医師が判断した場合にはペラミビルの使用も考慮できる（300mg の単回投与を基本とする）。なお、外来での点滴静注によるペラミビルの投与に際しては患者の滞留時間を考慮し、特に診療所等で有効空間が狭い場合でも、飛沫感染予防策・空気感染予防策など他の患者等へのインフルエンザ感染拡散の防止策を考慮することが必要である。

(注)今冬(2009-2010年のインフルエンザ蔓延期)の留意事項

ペラミビル（ラピアクタ）の当初の供給量は多くを見込めないことから、A-1群（重症で生命の危険があり、入院管理が必要と判断された患者）のうち、経口や吸入での投与が困難な患者、あるいは確実な投与に懸念がある患者にはペラミビルの投与が強く推奨されるため、これらの患者へのペラミビルの供給が滞らないよう十分配慮する。

文献

- 1) 日本感染症学会：新型インフルエンザ診療ガイドライン．日本感染症学会，
<http://www.kansensho.or.jp/> 2009年9月15日
- 2) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策ワーキンググループ：日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第2版．日本感染症学会，
<http://www.kansensho.or.jp/> 2009年9月15日
- 3) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン，2008
- 4) 厚生労働省：新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準手引き、<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091013-01.pdf>
平成21年10月13日
- 5) Boivin G, Goyette N. :Susceptibility of recent Canadian influenza A and B virus isolates to different neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* 2002; 54(3):143-7.
- 6) Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG. :Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2723-32.
- 7) Bantia S, Arnold CS, Parker CD, Upshaw R, Chand P. :Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. *Antiviral Res.* 2006;69:39-45.
- 8) Boltz DA, Ilyushina NA, Arnold CS, Babu YS, Webster RG, Govorkova EA. :Intramuscularly administered neuraminidase inhibitor peramivir is

- effective against lethal H5N1 influenza virus in mice. *Antiviral Res.* 2008;80:150-7.
- 9) CDC: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *MMWR* 2009 May1;58(16):433-5. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5816.pdf>
 - 10) 吉田 立, 児玉 誠、山野佳則: 新規抗インフルエンザウイルス剤ペラミビル. *Medical Science Digest* 2008;34:644-7.
 - 11) Bantia S, Parker CD, Ananth SL, Horn LL, Andries K, Chand P, *et al.*, :Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2001;45(4):1162-7.
 - 12) Hurt AC, Selleck P, Komadina N, Shaw R, Brown L, Barr IG. :Susceptibility of highly pathogenic A (H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Res.* 2007;73(3):228-31.
 - 13) Yun NE, Linde NS, Zacks MA, Barr IG, Hurt AC, Smith JN, *et al.* :Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1). *Virology* 2008;374:198-209.
 - 14) Hayden F: Developing new antiviral agents for influenza treatment: What does the future hold? *Clin Infect Dis.* 2009;48 (Suppl 1):S3-13.
 - 15) Kohno S *et al.* : A double-blind, placebo-controlled study of intravenous peramivir in acute influenza patients. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting (2008) V-4154a
 - 16) Yoshida R *et al.* : Therapeutic effect of peramivir (S-021812, BCX-1812) after single intravenous treatment of mice infected with influenza A and B viruses. 49th Annual ICAAC Meeting (2009) V-1065
 - 17) Kobayashi M *et al.*, Inhibitory effect of peramivir (S-021812, BCX-1812) against highly pathogenic avian influenza viruses, 49th Annual ICAAC Meeting (2009) V-1064
 - 18) Kohno S *et al.*, Single-intravenous peramivir vs. oral oseltamivir to treat acute uncomplicated influenza in the outpatient setting: A phase III randomized, double-blind trial, 49th Annual ICAAC Meeting (2009) V-537a
 - 19) Executive office of the president, President' s council of advisors on science and technology, REPORT TO THE PRESIDENT ON U.S. PREPARATIONS FOR 2009-H1N1 INFLUENZA, August 7, 2009.
http://www.whitehouse.gov/assets/documents/PCAST_H1N1_Report.pdf
 - 20) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, *et al.*, *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*

2009;460:1021-5.

- 21) Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, Tokumitsu A, Nasu H, Kubo S. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:186-92.
- 22) Koyama K, Takahashi M, Oitate M, Nakai N, Takakusa H, Miura S, *et al.*, CS-8958, a prodrug of the novel neuraminidase inhibitor R-125489, demonstrates a favorable long-retention profile in the mouse respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4845-51.
- 23) Yamashita M, R-118958, a unique anti-influenza agent showing high efficacy for both prophylaxis and treatment after a single administration: from the in vitro stage to phase I study. *Int Congr Ser* 2004;1263:38-42.
- 24) Honda T, Kubo S, Masuda T, Arai M, Kobayashi Y, Yamashita M. Synthesis and in vivo influenza virus-inhibitory effect of ester prodrug of 4-guanidino-7-*O*-methyl-Neu5Ac2en. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:2938-40.
- 25) Watanabe A *et al.*, Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza in adult patients. (in preparation)
- 26) Sugaya N *et al.*, Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir to treat children with influenza virus infection. (in preparation)
- 27) 久保 淑, 山下 誠: CS-8958 とは. *インフルエンザ* 2009;10: 252-6.
- 28) 山下 誠: インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの機能とその阻害による創薬. *蛋白質核酸酵素* 2009;54:1284-91.
- 29) 小林慶行: LANI (Long-Acting Neuraminidase Inhibitor) - CS-8958, 探索から開発まで. *Medical Science Digest* 2008;34:631-635.
- 30) 小林慶行: LANI (Long-Acting Neuraminidase Inhibitor) - CS-8958, 吸入1回投与のインフルエンザ治療薬. *Medical Science Digest* 2009;35:461-466.
- 31) 小林慶行: いま期待されている抗インフルエンザ薬 - 「1回投与」の治療薬がまもなく出現. *化学* 2009;64(10):18-22.
- 32) Yamashita M *et al.*, R-118958, a unique anti-influenza agent: a prodrug form of R-125489, a novel inhibitor of influenza virus neuraminidase. 43th Annual ICAAC Meeting (2003) F-1829
- 33) Yamashita M *et al.*, R-118958, a unique anti-influenza agent: single administration shows high efficacy for both prophylaxis and treatment. 43th Annual ICAAC Meeting (2003) F-1830
- 34) Ito K *et al.*, R-118958, a unique anti-influenza agent: preclinical safety studies. 43th Annual ICAAC Meeting (2003) F-1831

- 35) Nakai N *et al.*, R-118958, a unique anti-influenza agent: pharmacokinetics and metabolism after intranasal/ intratracheal administration to rats and mice. 43th Annual ICAAC Meeting (2003) F-1833
- 36) Rennecke J *et al.*, R-118958, a unique anti-influenza agent: safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) in healthy male volunteers. 43th Annual ICAAC Meeting (2003) F-1834
- 37) Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, *et al.* In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:977-81.
- 38) Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, *et al.*, In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antiviral Chemist Chemther* 2003;14:235-41.
- 39) Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, *et al.* Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:981-986.
- 40) Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, Smee DF, Bailey KW, Wong MH, *et al.* Efficacy of Orally Administered T-705 on Lethal Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:845-851.
- 41) Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, *et al.* T-705 (Favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Research* 2009;82: 95-102.
- 42) Smee DF, Hurst BL, Egawa H, Takahashi K, Kadota T, Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:741-6.
- 43) 古田要介, 新規抗インフルエンザウイルス剤 T-705, ー抗インフルエンザウイルス作用ならびに阻害メカニズムー. *CURRENT THERAPY* 2006;24:1102-5.
- 44) 古田要介, 新規抗インフルエンザウイルス剤 T-705, ー抗インフルエンザウイルス作用ならびに阻害メカニズムー. *CURRENT THERAPY* 2008;34:644-7.
- 45) 古田要介, 白木公康, Robert W. Sidwell, 新規抗インフルエンザウイルス剤 T-705, *Medical Science Digest* 2008;34:640-3.
- 46) FDA: Emergency Use Authorization of Peramivir: Letter of Authorization, Food and Drug Administration, November 19, 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187800.pdf>
- 47) FDA: Emergency use authorization of peramivir IV fact sheet for health care providers, Food and Drug administration, November 19, 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187800.pdf>

ionforPatientsandProviders/UCM187811.pdf

平成 22 年 1 月 25 日

社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会（委員名は学会 HP に掲載）

〒113-0033 東京都文京区本郷 3 丁目 28-8 日内会館 2F e-mail:info@kansensho.or.jp

TEL:03-5842-5845、FAX:03-5842-5846、ホームページ <http://www.kansensho.or.jp/>

※日本感染症学会インフルエンザ対策委員会委員の利益相反については、学会で把握しております。